尿蛋白质组学预测艾司西酞普兰药效

汤抒璇[1] 郇宇航[1#] 高友鹤[1*] 杨健[2*]

[1]（北京师范大学基因工程药物及生物技术北京市重点实验室 北京 100871）

[2]（首都医科大学附属安定医院精神疾病国家研究中心 北京 100088）

#是共同一作，*是通讯作者

摘要

目的：艾司西酞普兰治疗抑郁症大约需要 12 周起效，我们试图利用尿蛋白组的方法探索在服药前预测药物疗效。

方法： 我们选择 10 例疗效好、10 例疗效差以及 9 例健康人的尿样。为了突出每个病人对药物个性化反应，采用一对多的比较方式，选择服药前一个抑郁症患者尿蛋白组与一组健康人（n=9）比较，找到生物学通路。

结果：疗效好特有的生物学通路中病人有 6 位（60%）都富集到甘氨酸合成的通路。此外，两组患者的生物学通路还包括报道过的已抑郁相关的 HIF1α 、STAT3、5-羟色胺受体、神经酰胺通路，提示这些通路也有可能是潜在的抗抑郁靶点。

结论：之前梅奥诊所报道通过 SNP 发现甘氨酸脱氢酶与艾司西酞普兰治疗抑郁症患者的疗效相关。该遗传学研究和尿蛋白质组学研究结果完全吻合。尿蛋白组有潜力在用药前预测部分病人艾司西酞普兰的药效。

关键词：抑郁症、用药疗效、甘氨酸通路、艾司西酞普兰、尿蛋白质组。

Urinary proteomics predicts the efficacy of escitalopram

Shuxuan Tang[1] Yuhang Huan[1#] Youhe Gao[1*] Jian Yang[2*]

[1]（Beijing Key Laboratory of Genetic Engineering Medicine and Biotechnology, Beijing Normal University, Beijing 100871, China ）

[2]（National Research Center for Mental Disorders, Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China ）

represent contributed equally to this work ***corresponding author**

Abstract

[Objective]: Escitalopram treatment effects of depression requires 12 weeks, We tried to use the method of urine proteome to explore the prediction of drug efficacy before taking the drug.

[Methods]: We choosed urine samples from 10 patients with good curative effect, 10 with poor curative effect, and 9 healthy individuals. In order to highlight the individualized of each patient who response to the drug, the one-to-more comparison method was used to compare the urine proteome of a depressed patient with a group of healthy people (n=9) before taking the drug to find a biological pathway.

[Results]: In the biological pathway. six patients (60%) were enriched in the pathway of glycine synthesis. In addition, the biological pathways of the two groups of patients also included the reported depression-related HIF1α, STAT3, serotonin receptor, and ceramide pathways, suggesting that these pathways may also be potential antidepressant targets.

[Conclusion]: A previous Mayo Clinic report found that glycine dehydrogenase was associated with the efficacy of escitalopram in **depression patient** through SNP. This genetic study was in complete consistent with the results of urine proteome, suggesting that the glycine synthesis pathway is more likely to be associated with escitalopram treatment outcome. The urine proteome has the potential to predict the efficacy of escitalopram in some patients before administration.

Keywords: Depression, medication efficacy, glycine pathway, Escitalopram, urine proteome

①

②

③

---

① 作者简介：汤抒璇，博士，研究方向是尿液蛋白组学在疾病中的应用；郇宇航，硕士，研究方向尿液标志物；

② 通讯作者：高友鹤，教授，研究方向尿蛋白质组的应用，gaoyouhe@bnu.edu.cn；
杨健，yangjian@ccmu.edu.cn

③ 基金项目：国家重点研发计划课题（2018YFC0910202）;中央高校基本科研业务费专项资金（2020KJZX002）北京师范大学（11100704）

重度抑郁症是使人精神衰弱的精神疾病，占全世界疾病 12.3%的比率，影响 15%的人的生活[1]。抑郁症是一种复杂的异质性疾病，其发病机涉及多因素包括生物、遗传和社会等，尚未完全了解[2]。实际上，只有 50%的患者能有效地响应抗抑郁治疗[3]。重度抑郁症一般都需要用药治疗，但抗抑郁治疗疗效的问题一直备受关注。因为短期疗效是适应性的，但长期疗效好坏往往得不到充分的研究[4]。

因为抑郁症的诊断是基于行为的异常，所以抑郁症的用药治疗是对症治疗，并没有针对病理机制进行特异性治疗[5]。基于这些，为每个病人提供有效的用药策略是目前治疗的迫切需求。因此精神药理学的创新是至关重要的，但寻找新分子靶点是困难的，主要是因为不了解抗抑郁药物如何起作用[6,7]。在临床上，需要足够的证据为每个患者选择最佳治疗方案。因为容易获得尿标本，尿液没有稳态机制并且可以积累早期疾病的变化[8]。基于之前的研究发现尿可以反应神经系统的疾病，一些脑活动的变化竟然会透过血脑屏障进入尿里，比如自闭症[9]、抑郁症[10]、帕金森症[11]，这疾病的生理过程可以在尿里反映出来。根据之前用药疗效的研究，提供明显的证据表明从第二周开始，尿液蛋白质组可以反映艾司西酞普兰治疗效果好坏差异的早期效果，这可能提供了潜在的早期候选尿液生物标志物，以预测 MDD 患者的有效治疗措施[12]。该研究基于之前的艾司西酞普兰疗效的研究[8]，试图从疗效好坏两组尿蛋白组富集的生物学通路里寻找潜在的抗抑郁药靶，探究可能预测艾司西酞普兰疗效的生物学通路。根据治疗疗效好坏将病人分为两组，为预测药效，使用 LC-MS 高通量质谱仪分析服药前的病人的尿蛋白质组。为了实现每个病人精准用药的目的，本研究采用的比对方法是一对多的比较方法，即一个患者与一组健康人进行比较，得到的每个病人的生物学通路，分析两组病人的生物学过程的并集，得到的结果暗示每组病人独有的尿蛋白质组可为预测艾司西酞普兰的药效提供线索，并且变化的尿蛋白组存在可能的抗抑郁治疗的药靶。该研究的重大意义是（1）治疗前的画着尿蛋白质组可为抑郁症患者的精准用药提供策略;（2）从变化的尿蛋白组富集的通路可能寻找疾病的潜在的药靶。

2 材料方法

2.1 参与研究的病人

本研究受到北京市安定医院人体研究与伦理委员会的支持（#2017-24），并得到病人的知情同意。样本于 2018 年 6-12 月收集来自北京市安定医院。医院症患者 20 例，艾斯西酞普兰疗效好坏的病人分别有 10 例，健康人 9 例。本研究涉及的参与的患者的特征和诊断的具体信息来自 Huan 等人的研究[8]。

2.2 实验设计

本实验的原始数据来自之前的报道[8]，我们选用 20 例抑郁症患者，疗效好和疗效坏的病人分别有 10 例，健康组 9 人，服药前的尿蛋白组定量的蛋白结果。采用一个抑郁症病人与一组健康人地尿蛋白组比较地方式，每个患者富集到相应的差异蛋白，对差异蛋白进行生物学通路地富集和分析，我们得到每个患者的生物通路，分别将两组病人的生物学通路分别做并集，即疗效差的 10 例患者的生物学通路合并，疗效好的病人同理。两组生物学通路的并集进行比较，筛选得到每组病人独特和共同的通路，对独特的通路进行分析，探索它们与抑郁症的关系，寻找潜在的靶点。患者尿样本的处理和采用的高通量 LC-MS 质谱技术参照 Huan 等人[8]的方法，此研究不涉及实验过程，该过程不在赘述。

2.3 数据处理

质谱的原始数据通过 spectronaut 定量，raw 文件的肽段通过 swiss_rat_iRT

定量鉴定。软件参数设置参考 Huan 等人的方法[8]。定量的蛋白结果，健康组求平均值，在与单个人的蛋白比较，筛选差异蛋白的标准是：变化倍数（FC）≥1.5 或≤0.67，p 值<0.5。

2.4 功能分析

Ingenuity Pathway Analysis (IPA)用来分析抑郁症病人与健康组差异蛋白富集得到的生物学通路，差异蛋白上传到 IPA 网站上，然后与文献资料进行比较。分配给每个典型路径的生物功能是根据该生物功能对该路径的重要性进行排序的，筛选 p 值<0.05 的显著性通路进行下一步分析。使用网站(Draw Venn Diagram (ugent.be)）作 Venn 图，分别两组生物学通路合集输入成为两个 list，系统自动出现 Venn 图和相应的表格。

3 结果

3.1 抑郁症患者和健康人尿蛋白质组的比较

病人来自于北京市安定医院国家精神障碍临床研究中心，收集服用艾斯西酞普兰的抑郁症患者 20 例，其中服用艾斯西酞普兰疗效好的病人 10 例，疗效差的病人 10 例；健康人 9 例。为了预测艾斯西酞普兰对抑郁症病人的疗效，我们分析了抑郁症患者服药前和健康人的尿蛋白质组。由于临床患者的异质性较大，组间对照会掩盖每个病人的独特性，可能会导致临床治疗效果不佳。因此，我们采用一个抑郁症患者与一组健康人的蛋白质组进行比较(图 1）以区分每个病人的独特性，同时也符合个体化精准医疗的需求。采用高通量 LC-MS 质谱 DIA 数据采集方式分析尿样（图 1)，每个患者鉴定的蛋白数量和种类如补充数据表 1 和表 2。筛选条件是：变化数值≥1.5 或≤0.67，P 值<0.05。

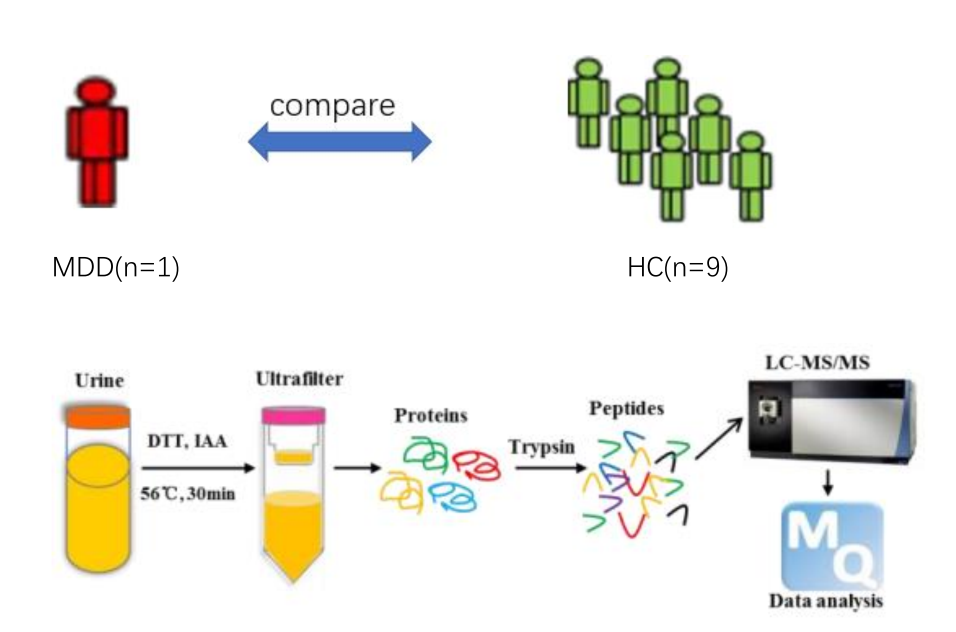


图 1 尿蛋白质组比较方法和技术路线。临床样本的尿样经酶切成肽段，再经由 MS 质谱分析得到尿蛋白质组。

3.2 尿蛋白质组预测艾斯西酞普兰疗效

为了更准确用差异蛋白富集到更特异的与神经系统疾病有关的通路，我们选用 IPA 对每个患者通过一对多比较得到的差异蛋白进行综合分析，得到相应的生物学通路。我们将疗效差和疗效好的病人的 IPA 富集得到的生物学通路分别汇总在一起，如补充表 1 所示。两组病人共有的生物学通路有 184 个，疗效好的病人组

的独有生物学通路有 54 个，疗效差的病人的独有的生物学通路有 94 个（图 2）。疗效好坏病人独有的生物学通路如补充表 2 和补充表 3 所示，在在疗效好的病人组富集的独有通路中，多个患者共有的通路有 Superpathway of Serine and Glycine Biosynthesis I、Role of IL-17A in Psoriasis、γ-glutamyl Cycle、Pentose Phosphate Pathway (Non-oxidative Branch)、Glycogen Degradation III、HOTAIR Regulatory Pathway、VDR/RXR Activation 和 MSP-RON Signaling Pathway（表 1）。疗效差的病人组富集到的独有的通路中，多位患者共有的通路有 Role of PKR in Interferon Induction and Antiviral Response、PCP (Planar Cell Polarity) Pathway、HIF1α Signaling、STAT3 Pathway、Tyrosine Biosynthesis IV、4-aminobutyrate Degradation I、Melatonin Degradation III 和 Actin Nucleation by ARP-WASP Complex（表 2）。其中，疗效好（表 1）特有的通路中，Superpathway of Serine and Glycine Biosynthesis I 通路有 6 个患者均可以富集到，据之前的描述，Gldc 也被鉴定为反应西酞普兰/艾司西酞普兰疗效的生物标志物，我们同样只在疗效好一组中发现 60%患者都富集到该通路，然而，在疗效差组（表 2）并未发现该通路。我们的结果与之前的报道非常一致，更加反映尿蛋白质组很可能可以预测艾斯西酞普兰的疗效。

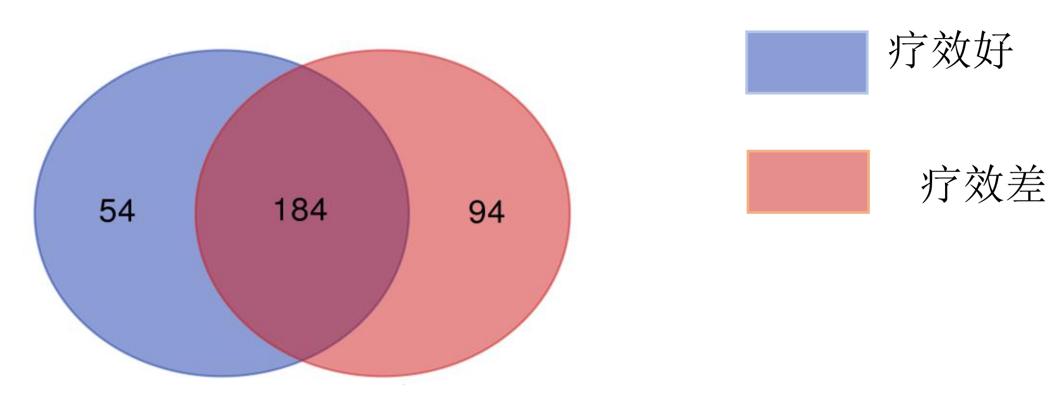


图 2 疗效好和疗效差两组病人的合集的 Venn 图

表 1 疗效好的病人独有的的生物学通路

The good efficacy group of patients with unique IPA	The number of patients	Reference
Superpathway of Serine and Glycine Biosynthesis I	6	10.1038/clpt.2010.250.
Role of IL-17A in Psoriasis	5	10.1016/j.cyto.2017.05.018 .
γ-glutamyl Cycle	4	
Pentose Phosphate Pathway (Non-oxidative Branch)	4	
Glycogen Degradation III	3	
HOTAIR Regulatory Pathway	3	
VDR/RXR Activation	3	
MSP-RON Signaling Pathway	3	

NAD Biosynthesis from 2-amino-3-carboxymuconate Semialdehyde	2	
Telomerase Signaling	2	
Dermatan Sulfate Degradation (Metazoa)	2	
Folate Polyglutamylation	2	
UDP-D-xylose and UDP-D-glucuronate Biosynthesis	2	
Aldosterone Signaling in Epithelial Cells	2	
Tetrahydrofolate Salvage from 5,10-methenyltetrahydrofolate	2	
Ceramide Degradation	2	10.1016/j.jad.2017.02.008.
UDP-N-acetyl-D-galactosamine Biosynthesis I	2	
Amyloid Processing	2	10.3233/JAD-200397
Regulation of Cellular Mechanics by Calpain Protease	2	
Superoxide Radicals Degradation	2	

表 2 疗效差的病人独有的生物学通路

The poor efficacy group of patients with unique IPA	**The number of patients**	**Reference**
Role of PKR in Interferon Induction and Antiviral Response	4	
PCP (Planar Cell Polarity) Pathway	3	
HIF1α Signaling	3	10.1016/j.pnpbp.2013.01.003.
STAT3 Pathway	3	10.1186/s12888-020-02874-9; 10.1038/s41398-021-01421-8
Tyrosine Biosynthesis IV	3	10.1016/j.bbi.2020.03.015
4-aminobutyrate Degradation I	3	
Melatonin Degradation III	3	10.1016/j.comppsych.2016.03.00;10.2174/138161211796197188.
Actin Nucleation by ARP-WASP Complex	3	
Reelin Signaling in Neurons	2	
fMLP Signaling in Neutrophils	2	
Dopamine Receptor Signaling	2	10.1038/nrn.2016.57.

Sphingosine-1-phosphate Signaling	2	
Spermine and Spermidine Degradation I	2	
BEX2 Signaling Pathway	2	
PAK Signaling	2	
PPARα/RXRα Activation	2	
Pyrimidine Ribonucleotides Interconversion	2	
Phenylalanine Degradation IV (Mammalian, via Side Chain)	2	10.3389/fpsyt.2021.644555.
Thrombin Signaling	2	
IL-10 Signaling	2	10.1177/2045125320916655.

3.3 尿蛋白组发现抗抑郁可能的靶点

患者尿蛋白组富集到的通路里（补充 1 和补充表 2），发现有很多与抑郁症的发病机制、病理生理学、神经系统调节、情绪调节以及认知相关的通路。我们从这些通路里试图寻找抗抑郁可能的靶点（表 3）。根据以往的报道，HIF1α通路可能在抗抑郁治疗过程中发挥重要作用。Stat3 之前证明参与血清素转运，与抑郁的行为有关。人类 STAT3 基因的多态性与抗抑郁有关，可能是抗抑郁的一个靶点。甲状腺激素被证明能加速抗抑郁药物治疗的效果，并在临床上被当作抗抑郁药试验治疗患者。5-羟色胺受体参与抑郁和焦虑症状的调节，5-羟色胺受体是抗抑郁的药靶。Glycine 参与抑郁症的生理病理过程，甘氨酸目前是快速抗抑郁药物作用的首选治疗靶点。Ceramide 神经酰胺在重度抑郁的发病机制中起负调控作用，降低海马神经酰胺的浓度，使行为、神经发生、神经元成熟和神经元存活正常化。抗抑郁药通过减少神经酰胺减弱抑郁症症状。因此，我们提出酸性鞘磷脂酶(Asm)-神经酰胺系统是抗抑郁药物在海马的一个关键靶点。以上证据表明尿蛋白组可能为找到潜在的治疗靶点提供有效信息。

表 3 通过尿蛋白组显示可能的药靶

Potential drug targets for antidepressants	Reference
HIF1α Signaling	10.1016/j.pnpbp.2013.01.003.
STAT3 Pathway	10.1186/s12888-020-02874-9; 10.1038/s41398-021-01421-8
Serotonin Receptor Signaling	10.1038/s41467-019-11876-5; 10.1016/j.lfs.2018.08.050.
Glycine Degradation (Creatine Biosynthesis)	10.1016/j.neuroscience.2017.12.001.
Ceramide Degradation	10.1016/j.jad.2017.02.008.

4 讨论

尿蛋白组已经被用来寻找治疗抑郁症的疗效、诊断的生物标志物[13]。，因为有些抗抑郁药不起效，抑郁症病人差异较大，所以针对每个抑郁症患者有效地预测药效是非常紧要的。我们采用一对多的比较方式，突出了单个患者的特异性，更贴近精准医疗和个体化医疗。我们收集两组艾斯西酞普兰疗效不同的抑郁症患者的尿样，监测服药前病人的尿蛋白组的变化，试图通过尿蛋白组预测艾斯西酞普兰的疗效。

两组病人的很多生物学过程和抑郁症的病理机制相关。例如，疗效差的病人的生物学通路有：（i）多巴胺受体，抑郁症中的许多症状，如快感缺乏症和积极性障碍，与多巴胺系统障碍关系密切，增加多巴胺可以有效地治疗快感缺乏、疲劳和精神运动迟缓等炎症相关症状。基底神经节和多巴胺功能改变与外周免疫激活和增强抑郁症状相关[20]。（ii）HIF1α 信号通路，缺氧诱导因子-1（Hypoxia inducible factor-1, HIF-1)是一种 VEGF 的氧敏感转录激活因子，在缺氧和缺血时被诱导。报道显示外周血细胞中 HIF-1 及其靶基因 mRNA 的表达改变与心境障碍(尤其是重度抑郁症)有关，此外，HIF-1 及其靶基因表达的改变可能与抑郁症的病理生理有关，目前的证据暗示 HIF1 通路可能在抗抑郁发挥着重要的作用[21]。（iii）通路，STAT3 之前已经被证明与血清素转运体功能和抑郁行为有关[22]，人类 STAT3 基因的多态性与抗抑郁药物的有关（23）。（iv）甲状腺激素的合成，甲状腺激素及其与儿茶酚胺的相互作用在情绪和认知的改变中发挥着潜在的重要作用[24]。（v）白细胞介素 1、酪氨酸合成，白细胞介素-10（IL10)是一种抗炎细胞因子，神经炎性期间增加，可能与抑郁症有关[25]；低水平的苯丙氨酸，色氨酸和酪氨酸是抑郁症发病的主要因素[26]。（vi）趋化因子信号通路，趋化因子在直接趋化诱导白细胞和巨噬细胞迁移中发挥作用。在人类和动物模型中的几项研究表明，趋化因子水平的升高与抑郁行为症状有关，特别是循环炎症趋化因子水平的升高[27]谷氨酸降解通路，谷氨酸是中枢神经系统(CNS)的主要兴奋性神经递质，并在整个大脑的突触释放。新的基础和临床研究阐明谷氨酸系统中多个靶点的机制相关性和治疗的可行性，包括 NMDA 和 AMPA （α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸)受体，谷氨酸通路可能成为临床抗抑郁的靶点[28]。（vii）5-羟色胺受体通路，血清素系统的失调一直被认为是抑郁症的主要病因，而抑制血清素受体 5-HT1A （5-HT1AR)似乎在抑郁性神经病理学中发挥了关键作用。5-HT1AR 参与抑郁和焦虑状态的调节。动物研究表明，刺激和阻断 5-HT1A 受体都可能导致或加速抗抑郁类作用[29]。疗效好的患者组的生物学通路有：（i） 甘氨酸合成途径，是 NMDAR 的受体，对控制突触可塑性和记忆功能至关重要，甘氨酸在外围细胞中死亡，并可能作为抑郁症的临床特征标记物（14）。甘氨酸目前是快速抗抑郁药物作用的首选治疗靶点。目前的报道暗示积累的甘氨酸可能参与抑郁症的病理生理学。此外，以前的报道发现甘氨酸是艾斯西酞普兰治疗抑郁症的靶点[15]。令人惊讶的是，我们在疗效好患者组，发现有 6 个病人可以富集到甘氨酸合成途径，人数占比很大，与之前的研究结果一致，说明尿里很有可能可以预测艾斯西酞普兰治疗效果。(ii)神经酰胺降解途径，神经酰胺在重性抑郁症的多因子发病机制中起负调控作用，神经酰胺浓度升高可能通过促炎细胞因子的上调导致神经炎症和随后的神经退行性变，从而导致抑郁和抑郁症状[18]，神经酰胺是抗抑郁药的重要靶点，抗抑郁药抑制 aSMase，一种通过鞘磷脂水解产生神经酰胺的酶。FIASMAs 一词是由 Kornhuber 等人发明的，描述了一组不同程度地抑制 aSMase 活性的药物学药物[16]。许通过抑制 aSMase，减少神经酰胺的产生

是抗抑郁药物发挥其抗抑郁作用的一个机制。(iii)谷氨酸受体途径，谷氨酸n-甲基- d -天冬氨酸受体(NMDAR)拮抗剂氯胺酮最近被重新用作一种速效抗抑郁药，促进了谷氨酸信号调节因子作为抑郁症新治疗药物的积极研究[19]。

通过比较服药前两组患者的尿蛋白组，我们发现疗效好坏的两组患者独有的生物学通路包含许多与抑郁症发病机制相关，这些证据提示这些独有的通路可能可以预测艾斯西酞普兰治疗抑郁症的疗效。值得一提的是，疗效好的病人组被大部分病人富集到的甘氨酸合成途径，之前有报道显示甘氨酸是艾斯西酞普兰治疗重度抑郁症患者效果的生物标志物，我们的结果与之前的报道相互印证，这样的一致性很难随机产生，进一步证明尿蛋白组学非常可能成为预测用药疗效的有效工具，帮助医生精准用药。此外，我们发现抑郁症患者服药前的蛋白质组得到的生物学通路，有一些潜在的抗抑郁的治疗靶点，一些研究报道过 HIF1α、STAT3、谷氨酸通路、5-羟色胺受体通路、甘氨酸、神经酰胺降解途径以及谷氨酸受体途径，这些都是抗抑郁的重要靶点，在未来，这暗示着尿可能在发现药靶的过程中发挥着重要的作用。

虽然我们发现了尿可以预测疗效和找出药靶的潜力，但是应用用于临床还是存在很多困难，第一，我们目前做了 10 个人的小样本量，后期需要纳入更多的样本验证；第二，我们在尿蛋白组学中发现甘氨酸通路与之前的报道一致[15]，但是外国人的 rs10975641 SNP 位点是否能直接适用于中国人还需要验证。也可能还寻找中国人在该通路其他和药效相关的 SNP 位点。现在本研究的研究结果是用中国人的样本得出的，即使未来找不到合适的 SNP，也可以用现在的尿蛋白组学的方法预测药效。

参考文献：

[1] Zheng P, Wang Y, Chen L, Yang D, Meng H, Zhou D, Zhong J, Lei Y, Melgiri ND, Xie P. Identification and validation of urinary metabolite biomarkers for major depressive disorder. Mol Cell Proteomics. 2013 Jan;12(1):207-14. doi: 10.1074/mcp.M112.021816.

[2] Chiriţă AL, Gheorman V, Bondari D, Rogoveanu I. Current understanding of the neurobiology of major depressive disorder. Rom J Morphol Embryol. 2015;56(2 Suppl):651-8.

[3] AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006 Nov;163(11):1905-17. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.

[4]Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.

[5] Dubovsky SL, Ghosh BM, Serotte JC, Cranwell V. Psychotic Depression: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment. Psychother Psychosom. 2021;90(3):160-177. doi: 10.1159/000511348.

[6] Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. Lancet Psychiatry. 2017 May;4(5):409-418. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30015-9.

[7] Wijkstra J, Lijmer J, Burger H, Cipriani A, Geddes J, Nolen WA. Pharmacological treatment for psychotic depression. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 30;(7):CD004044. doi: 10.1002/14651858.CD004044.pub4. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2021 Dec 7;12:CD004044.

[8] Huan Y, Wei J, Zhou J, Liu M, Yang J, Gao Y. Label-Free Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Proteomic Analysis of the Urinary Proteome for Measuring the Escitalopram Treatment Response From Major Depressive Disorder. Front Psychiatry. 2021 Sep 30;12:700149. doi: 10.3389/fpsyt.2021.700149

[9] Meng W, Huan Y, Gao Y. Urinary proteome profiling for children with autism using data-independent acquisition proteomics. Transl Pediatr. 2021 Jul;10(7):1765-1778. doi: 10.21037/tp-21-193.

[10] Chen JJ, Bai SJ, Li WW, Zhou CJ, Zheng P, Fang L, Wang HY, Liu YY, Xie P. Urinary biomarker panel for diagnosing patients with depression and anxiety disorders. Transl Psychiatry. 2018 Sep 19;8(1):192. doi: 10.1038/s41398-018-0245-0.

[11] Virreira Winter S, Karayel O, Strauss MT, Padmanabhan S, Surface M, Merchant K, Alcalay RN, Mann M. Urinary proteome profiling for stratifying patients with familial Parkinson's disease. EMBO Mol Med. 2021 Mar 5;13(3):e13257. doi: 10.15252/emmm.202013257. Epub 2021 Jan 22.

[12] Urinary biomarkers of brain diseases. Genomics Proteomics Bioinformatics. (2015) 13:345–54. doi: 10.1016/j.gpb.2015.08.005

[13] Lopresti AL, Maes M, Meddens MJ, Maker GL, Arnoldussen E, Drummond PD. Curcumin and major depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial investigating the potential of peripheral biomarkers to predict treatment response and antidepressant mechanisms of change. Eur Neuropsychopharmacol. 2015 Jan;25(1):38-50. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.11.015.

[14] Zhang Y, Yuan S, Pu J, Yang L, Zhou X, Liu L, Jiang X, Zhang H, Teng T, Tian L, Xie P. Integrated Metabolomics and Proteomics Analysis of Hippocampus in a Rat Model of Depression Neuroscience. 2018 Feb 10;371:207-220. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.12.001.

[15] Ji Y, Hebbring S, Zhu H, Jenkins GD, Biernacka J, Snyder K, Drews M, Fiehn O, Zeng Z, Schaid D, Mrazek DA, Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum RM. Glycine and a glycine dehydrogenase (GLDC) SNP as citalopram/escitalopram response biomarkers in depression: pharmacometabolomics-informed pharmacogenomics. Clin Pharmacol Ther. 2011 Jan;89(1):97-104. doi: 10.1038/clpt.2010.250.

[16] Kornhuber J, Tripal P, Reichel M, Mühle C, Rhein C, Muehlbacher M, Groemer TW, Gulbins E. Functional Inhibitors of Acid Sphingomyelinase (FIASMAs): a novel pharmacological group of drugs with broad clinical applications. Cell Physiol Biochem. 2010;26(1):9-20. doi: 10.1159/000315101.

[17] Kornhuber J, Tripal P, Reichel M, Terfloth L, Bleich S, Wiltfang J, Gulbins E. Identification of new functional inhibitors of acid sphingomyelinase using a structure-property-activity relation model. J Med Chem. 2008 Jan 24;51(2):219-37. doi: 10.1021/jm070524a.

[18]. Dinoff A, Herrmann N, Lanctôt KL. Ceramides and depression: A systematic review. J Affect Disord. 2017 Apr 15;213:35-43. doi: 10.1016/j.jad.2017.02.008.

[19] Murrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. Nat Rev Drug Discov. 2017 Jul;16(7):472-486. doi: 10.1038/nrd.2017.16.

[20] Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. Nat Rev Neurosci. 2016 Aug;17(8):524-32. doi: 10.1038/nrn.2016.57.

[21] hibata T, Yamagata H, Uchida S, Otsuki K, Hobara T, Higuchi F, Abe N, Watanabe Y. The alteration of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) and its target genes in mood disorder patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013 Jun 3;43:222-9. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.01.003.

[22] STAT3 controls IL6-dependent regulation of serotonin transporter function and depressionlike behavior.

[23] Chen WY, Chen H, Hamada K, Gatta E, Chen Y, Zhang H, Drnevich J, Krishnan HR, Maienschein-Cline M, Grayson DR, Pandey SC, Lasek AW. Transcriptomics identifies STAT3 as a key regulator of hippocampal gene expression and anhedonia during withdrawal from chronic alcohol exposure. Transl Psychiatry. 2021 May 20;11(1):298. doi: 10.1038/s41398-021-01421-8.

[24] Kalra S, Balhara YP. Euthyroid depression: the role of thyroid hormone. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2014 Jan;8(1):38-41. doi: 10.2174/1872214807666131229130540.

[25] Anjum S, Qusar MMAS, Shahriar M, Islam SMA, Bhuiyan MA, Islam MR. Altered serum interleukin-7 and interleukin-10 are associated with drug-free major depressive disorder. Ther Adv Psychopharmacol. 2020 Apr 28;10:2045125320916655. doi: 10.1177/2045125320916655.

[26] Bekhbat M, Treadway MT, Goldsmith DR, Woolwine BJ, Haroon E, Miller AH, Felger JC. Gene signatures in peripheral blood immune cells related to insulin resistance and low tyrosine metabolism define a sub-type of depression with high CRP and anhedonia. Brain Behav Immun. 2020 Aug;88:161-165. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.015.

[27] Milenkovic VM, Stanton EH, Nothdurfter C, Rupprecht R, Wetzel CH. The Role of Chemokines in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. Int J Mol Sci. 2019 May 9;20(9):2283. doi: 10.3390/ijms20092283.

[28] Murrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. Nat Rev Drug Discov. 2017 Jul;16(7):472-486. doi: 10.1038/nrd.2017.16.

[29]Papaleo F, Scheggia D, Kochlamazashvili G, Dityatev A, Smyth I, Krzystyniak A, Wlodarczyk J, Richter DW, Strekalova T, Sigrist S, Bang C, Hobuß L, Fiedler J, Thum T, Naumenko VS, Pandey G, Ponimaskin E. Attenuated palmitoylation of serotonin receptor 5-HT1A affects receptor function and contributes to depression-like behaviors. Nat Commun. 2019 Sep 2;10(1):3924. doi: 10.1038/s41467-019-11876-5.